Aus dem physiologisch-chemischen Laboratorium
der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München..
Stellvertr. Direktor Professor Dr. A. Poehlmann

Experimentelle Untersuchungen über Kühleffekt und Feuchtigkeitsabgabe von Kühlsalben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin

Verfaßt und vorgelegt einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität München

von

Alfred Herfeld
aus Neuenrade (Westfalen)

1938
Druck von Hoffmann & Reiber · Görlitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

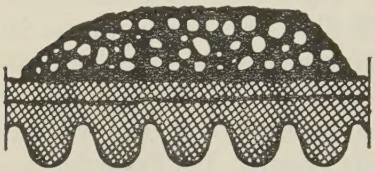
https://archive.org/details/lA41554005_0139

Die Salbentherapie in ihrer heutigen Gestalt ist mehr oder weniger das Ergebnis reiner Empirie. Erst die systematischen Arbeiten von Moncorps schufen experimentell gesicherte Unterlagen für eine pharmakologisch begründete Salbentherapie. Ein wesentlicher Beitrag innerhalb dieses Fragenkomplexes ist die Klärung des Wasserbindungsvermögens von Salbengrundlagen. Moncorps konnte nachweisen, daß es sich bei der Wasseraufnahme von Ölen, Fetten, Wachsen und Grenzkohlenwasserstoffen um eine Emulgierung handelt. Die Emulgierbarkeit bestimmter Salbengrundlagen ist von großer praktischer Bedeutung, da es hierdurch erst möglich ist, wasserlösliche Medikamente in gelöstem Zustand den Grundlagen zuzufügen. Weiterhin ist das als Emulsionsvorgang erkannte Wasserbindungsvermögen für die Herstellung von Kühlsalben von grundlegender Bedeutung.

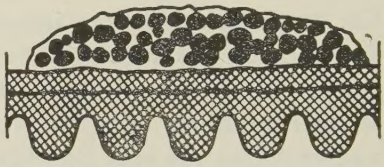
Als Kühlsalben bezeichnet man nach dem Vorschlag von Unna jene Salben, deren Kühleffekt auf ihren Gehalt an Wasser zurückzuführen ist. Er machte aber selbst schon darauf aufmerksam, daß von zwei den gleichen Fett- und Wassergehalt aufweisenden Salben (I. Lanolin 30,0, Aqua dest. 45,0) (II. Lanolin 10,0, Adeps suillus 20,0, Aqua dest. 45,0) nur die letztgenannte zu kühlen vermag. Er zog daraus den Schluß, daß es zur Auslösung einer Kühlwirkung auf der Haut nicht auf die absolute Wassermenge im Vergleich zum Fett ankommt, sondern darauf, in wie großer Menge das Wasser zur Verdunstung kommt.

Zunächst sei das Wichtige über den Emulsionsbegriff vorausgeschickt. Emulsum heißt „das Ausgemolkene", d. i. die Milch, und diese ist wirklich der Typ einer echten Emulsion, nämlich ein Verteilungssystem zwischen einander nicht oder kaum löslichen Flüssigkeiten. Im engerem technischen Sinne versteht man unter einer Emulsion den Zustand der feinsten tröpfchenförmigen Verteilung von flüssigem oder verflüssigtem Fettstoff (Mineralöl u. dgl., auch

Chloroform und andere nicht wässrige Flüssigkeiten) in wässriger Flüssigkeit oder umgekehrt, entsprechend den Typen: Milch, d. i. die tröpfchenförmige Verteilung von Milchfett in wässriger Lösung, und Butter, d. i. wässrige Lösung „dispergiert" in Milchfett. In diesen beiden Typen: Öl in Wasser ($Ö_d$ - W) und Wasser in Öl (W_d - Ö) sind die jeweils schwebenden Tröpfchen, bestehend aus Molekülenaggregaten, die „disperse" oder „offene" Phase, die im Dispersionsmittel, auch geschlossene Phase genannt, d. i. die umgehende Flüssigkeit tröpfchenförmig verteilt ist.



W_d-Ö-Emulsion
geschlossene Phase: Fett



$Ö_d$-W-Emulsion
geschlossene Phase: H_2O

Jede Emulsion besteht demnach aus einer inneren Phase, die in einer äußeren Phase dispergiert ist. Zur technischen Emulsion gehört noch eine dritte Substanz, der „Emulgator", der die Bildung des Systems beim Mischen, Rühren, Schlagen, Homogenisieren vermittelt und der Entmischung des Gebildes vorbeugt, die Emulsion stabilisiert. Ohne diesen Emulgator würde diese zustandegekommene Emulsion nämlich rasch wieder zerfallen, d. h. in unserem Fall, der verflüssigte Fettstoff würde auf der wässrigen Flüssigkeit in toto schwimmen. Wir hätten also wieder zwei vollständig getrennte Bestandteile.

Über die den Emulsionstyp bestimmende Emulgatorwirkung haben die verschiedenartigsten Erklärungsversuche und Theorien bestanden. Ich erwähne die Fischersche Hydrationstheorie, die Viskositätstheorie, die Phasen-Volumtheorie und die Oberflächentheorie. Heute dürfte die von B a n c r o f t aufgestellte Adsorptionshäutchentheorie die allgemein anerkannte sein.

Der Vorgang spielt sich etwa folgendermaßen ab: Die mit dem Emulgator als Fremdkörper in das Öl-Wasser gebrachten festen oder kolloid gelösten Emulgatorteilchen streben zur Grenzfläche flüssig-flüssig und reichern sich in ihr an. Je nach der Beschaffenheit des Emulgators können nun verschiedene Fälle eintreten. Es gibt oleophile Substanzen, die besser von Öl, hydrophile Substanzen, die besser von Wasser benetzt, gelöst, adsorbiert und festgehalten werden. Art und Menge dieser adsorbierten Teilchen bedingen die Beschaffenheit der mit ihrer Hilfe als Emulgatoren oder Stabilisatoren erzeugten Emulsion. Es wird also die als Emulgator wirkende Substanz an der die beiden Emulsionsbestandteile trennenden

Grenzfläche adsorbiert und bildet dort ein zusammenhängendes Häutchen. Dieses verhindert das Zusammenfließen der Fettkügelchen mit den Wasserkügelchen. Aber nicht nur die rein mechanisch-trennende Wirkung durch Auseinanderhalten der Teilchen macht man verantwortlich, man nimmt weiter noch eine Übertragung einer elektrischen Ladung auf die disperse Phase an — elektrische Abstoßung wirkt dem Zusammenfluß entgegen —, drittens noch eine Erniedrigung der Grenzflächenspannung.

Clayton gibt eine genaue Aufstellung von Emulgatoren hinsichtlich ihrer Fähigkeit Emulsionen zu bilden. Allgemein gilt: Feststoffe sind keine guten Emulgatoren, Zucker und Peptone sind ebenso schlechte. Lezithin und Cholesterin sind sehr gute Vermittler. Weiter wurde festgestellt, daß von Wasser leichter als von Öl benetzbare Emulgatoren (z. B. Na-Seife) die Bildung von $Ö_d$-W Emulsion begünstigen und umgekehrt die von Öl besser als von Wasser benetzenden Emulgatoren zur Entstehung von W_d-Ö Systemen führen. Die Benetzungsfähigkeit der verschiedenen Emulgatoren ist die wichtigste Adsorbionserscheinung und wird bestimmt durch den zwischen den Seitenflächen des Emulgatorteilchens und der Grenzfläche flüssig-flüssig gebildeten Randwinkel. Dieser ist stets in der Flüssigkeit stumpf, die in der anderen dispergiert ist. Die Größe des Grenzwinkels ist demnach das Merkmal eines Emulgators hinsichtlich seiner Fähigkeit, die Bildung einer $Ö_d$-W oder W_d-Ö Emulsion zu begünstigen.

Moncorps prüft an Hand der Kenntnisse über Emulgatoren die zu erwartenden Emulsionstypen bei Salben mit Hilfe der Tropfenverdünnungsmethode, der elektrischen Leitfähigkeit und der Indikatorenmethode nach. Er konnte hiermit die wasserhaltigen Salben, soweit sie als Bestandteile einerseits Wasser und andererseits Fett, Öl, Wachs oder Grenzcholenwasserstoffe enthielten, ihrem Emulsionstyp nach als W_d-Ö oder $Ö_d$-W Emulsionssalben identifizieren. In Selbstversuchen mit verschiedenen Salben sowohl des $Ö_d$-W wie W_d Ö Emulsionstyps fand Moncorps, daß subjektiv in erster Linie die in Form einer $Ö_d$-W Emulsion vorliegenden Salben kühlten, daß aber auch einige W_d-Ö Emulsionssalben Kühlwirkung zeigten.

Mir wurde von Moncorps die Aufgabe gestellt, an Stelle der subjektiven Bewertung mit Hilfe einer von Moncorps und Schmid angegebenen Versuchsanordnung objektiv die Kühlwirkung der in Emulsionsform vorliegenden so-

genannten Kühlsalben festzustellen und Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Kühlwirkung einerseits und Emulsionstyp und Wassergehalt andererseits anzustellen. Unter anderem galt es auch in vergleichenden Versuchen festzustellen, inwieweit ein Unterschied besteht zwischen der Kühlwirkung von Kühlsalben gegenüber Schüttelmixturen und Kühlpasten. Unser Trachten ging dahin — genau wie bei den letztgenannten Untersuchungen über Schüttelmixturen —, die Temperaturerniedrigung bei Aufstreichen einer Kühlsalbe nach gewissen zeitlichen Abständen mit einem Thermometer zu messen und die durch Wasserverdunstung freiwerdende Feuchtigkeit gewichtsmäßig zu bestimmen. Hierfür bedurfte es einer Apparatur, die erstens dafür bürgte, daß keine Feuchtigkeit verlorenging, zweitens eines Thermometers, der bis auf ein Zehntel Grad Temperaturunterschiede anzeigte, und drittens eines Transporteurs, der die freiwerdende Feuchtigkeit in ein System beförderte, wo sie absorbiert wurde und nach dem Versuch genau gewogen werden konnte. (Eine genaue Beschreibung dieser schon oben erwähnten Apparatur folgt weiter unten.)

Neben den in den Kliniken meist gebräuchlichsten Kühlsalben — *Zumbusch'sche Bi-Kühlsalbe:* Bismut subnitr. 4,0, Zinci oxyd. 4,0, Liqu. alum. acet. (1%) 20,0, Ung. molle ad 100,0. *Scheffer'sche Kühlsalbe:* Sol. alum. acet. (1 %) 20,0, Adipis lan. anhydr. 20,0, Vasel. flav. ad 100,0 stellten wir möglichst einfache Kühlsalben her, d. h. Salben ohne medikamentöse Zusätze, also nur Salben von reinem W_d-Ö oder Ö$_d$-W Emulsionstyp. Als Salbengrundlage verwandten wir neben Wasser einmal Vaselinum flav., das andere Mal Adeps suillus benzoatus. Als Emulgatoren benutzten wir Lezithin ex ovo und Eucerit (Metacholesterininderivat), wobei wir bei Eucerit zwischen 4—6 Vol. %, bei Lezithin zwischen 1—3 Vol. % benötigten, um eine beständige Salbe zu erhalten. Zur besseren Erkennung der Zustandsform der Salbe fügten wir der wässrigen Phase Methylenblau zu. Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß für das Be-

ständigbleiben oder das Zustandekommen der Emulsion kein Unterschied durch den Farbstoffzusatz hervorgerufen wurde.

Hergestellt wurden alle Salben, von denen wir die Zusammensetzung später angeben, nach der sogenannten englischen Methode, d. h. der Emulgator wird mit dem Teil verrührt, in dem er am besten löslich ist. Dann werden Öl bzw. Wasser nach und nach zugesetzt. Unsere ersten Salben, bei denen wir, wie erwähnt, neben Wasser einerseits, Adeps suillus benz. und Vaselinum flav. als Salbengrundlagen andererseits nahmen, ergaben mit den zugefügten Emulgatoren Eucerit und Lezithin ex ovo immer konstante Emulsionsformen. Lezithin ex ovo, welches sich am besten in Wasser löste, ergab immer eine Salbe von $Ö_d$-W Emulsionstyp, während Eucerit die umgekehrte Emulsionsform, also W_d-Ö Emulsion ergab. In diesem Falle konnte das Eucerit nur in der fettigen Phase gelöst werden. Wir versuchten Salben herzustellen, die ungefähr die gleichen Mengen Wasser bei entgegengesetztem Emulsionstyp enthielten, um vergleichende Untersuchungen damit anstellen zu können. Da sich herausstellte, daß bei Vaselin mit Eucerit, bei Adeps suillus mit Lezithin ex ovo am schnellsten die beständigsten Salben entstanden, stellten wir Salbenreihen dieser Zusammensetzung her, die zwischen 15 bis 100 Vol. % Wasser enthielten. Zum Vergleich dazu auch einige solche mit umgekehrter Zusammensetzung, d. h. Lezithin als Emulgator für Vaselinum flav. und Eucerit mit Adeps suillus benz. Die Bestimmung des Emulsionstyps nahmen wir mit Hilfe des Hoffmann'schen Leuchtbildverfahrens vor, doch war es oft sehr schwierig, die Brown'sche Molekularbewegung, mit deren Hilfe wir die innere und äußere Phase feststellten, deutlich zu erkennen. Nachdem wir einige Salben mikroskopisch auf ihren Emulsionstyp hin untersucht hatten, war es uns meist schon makroskopisch möglich, den Emulsionstyp vorauszusagen, sobald Methylenblau zugesetzt war. Die $Ö_d$-W Emulsionssalbe zeigte eine matte, stumpfe Farbe, während die W_d-Ö Emulsionssalben einen spiegelnden, glänzenden Farbton annahmen. Bei dieser

Bestimmung des Emulsionstypes machten wir eine einfache, interessante Feststellung. Beim Abstreichen von hergestellten Salben auf Fließpapier sahen wir, daß hinsichtlich der Aufsaugung von Feuchtigkeit ein Unterschied sich ergab zwischen den einzelnen Salben. Wir nahmen an, daß dies in dem verschiedenen Wassergehalt der einzelnen Salben eventuell mit dem Emulsionstyp zusammenhing. Zu dieser Feststellung streiften wir auf gleich große, quantitative Rundfilter unsere verschiedenen Salben. Ein Gramm der Salben verstrichen wir in ungefähr gleicher Größe und Dicke auf dem Papier und prüften das verschiedene Verhalten. Bei Salben vom $Ö_d$-W Emulsionstyp traten schon nach einigen Sekunden auf der Rückfläche des Rundfilters Feuchtigkeitsränder auf, die sich im Verlauf von 2 bis 3 Stunden kreisförmig um die aufgestrichene Salbe verbreiteten. Der Unterschied zwischen einer 25 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe und einer 80 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe vom $Ö_d$-W Emulsionstyp war hinsichtlich seiner Ausdehnung ziemlich gering. Dagegen bestand ein deutlicher Unterschied gegenüber den W_d-Ö Emulsionssalben, bei denen erstens die Feuchtigkeit auf der Rückseite des Rundfilters sehr spät auftrat und zweitens sie sich nur in einem ganz geringen Maße um die Salbe herum ausbreitete. Diese Versuche sind in der beigefügten Photographie deutlich zu erkennen (siehe Photo I).

Die Salben 1—7 stellen Emulsionssalben vom $Ö_d$-W Typ dar.

1—5 (Zusammensetzung: Adeps suillus benz. und Wasser. Emulgator: Lezithin ex ovo) von 25—85 Vol. % Wasser enthaltend.

6 und 7 (Zusammensetzung: Adeps suillus benz. und Wasser. Emulgator: Triaethanolamin) von 25—35 Vol. %.

8—10 sind W_d-Ö Emulsionssalben (Zusammensetzung: Vaselinum flav. und Wasser. Emulgator: Eucerit) von 30—75 Vol. % Wasser enthaltend.

Salbe 11 besteht aus Vaselinum flav. und Wasser (Emulgator: Lezithin ex ovo), 40 Vol. % Wasser enthaltend.

PHOTO I

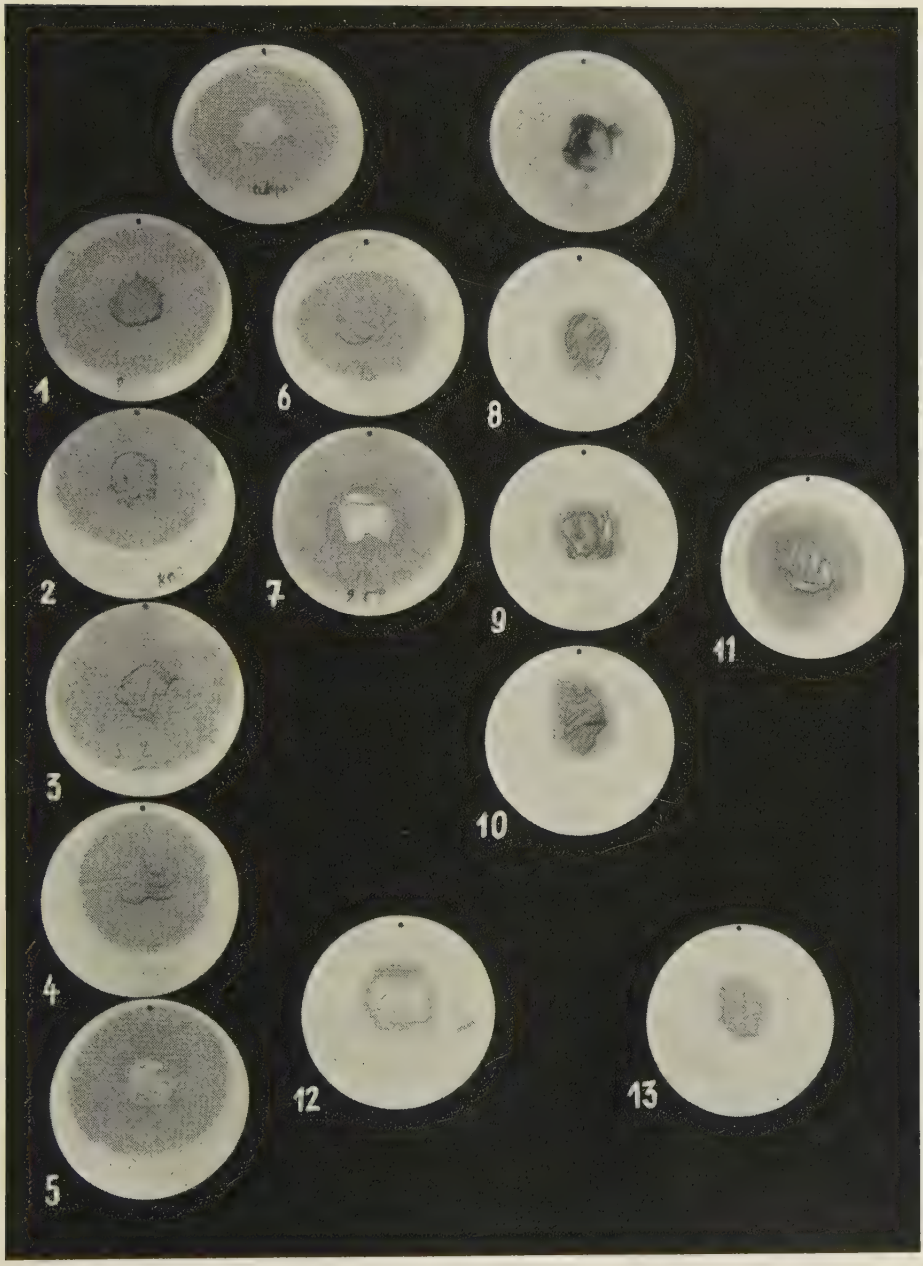


PHOTO II

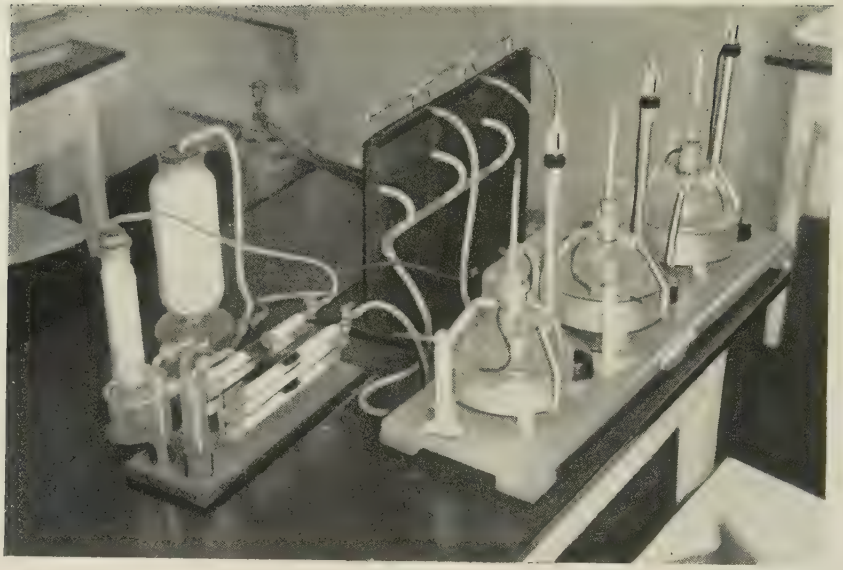
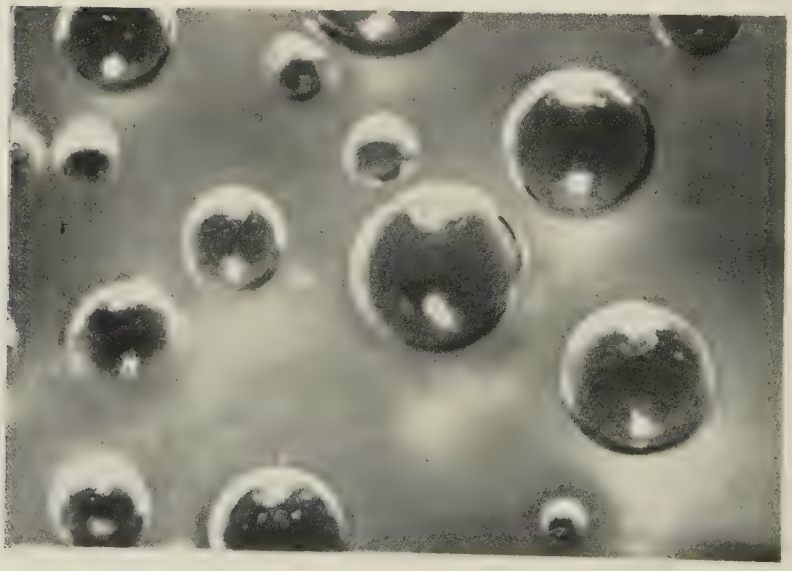


PHOTO III



12 und 13 sind die in unserer Klinik häufig gebrauchten Zumbusch'sche Bi-Kühlsalbe und Scheffer'sche Kühlsalbe (20—25 Vol. % Wasser enthaltend).

Es kann angenommen werden, daß das aus der Salbe frei werdende Wasser vom Fließpapier aufgenommen wird. Dieses ist bei der $Ö_d$-W Emulsionsform, wo das Wasser die äußere Phase ist, bedeutend größer. Um diese Annahme zu stützen, stellten wir Salben mit der umgekehrten Emulsionsform her, d. h. in diesem Falle Eucerit als Emulgator für Adeps suillus benz. für eine W_d-Ö Emulsion und Lezithin ex ovo mit Vaselinum flav. für eine $Ö_d$-W Emulsion. Die durchgeführten Fließpapierversuche bewiesen unsere Vermutung, daß die Emulsionsform ausschlaggebend ist. Auf unserer Photographie Salbe 11 im Vergleich zu Salben 8—10 bei gleichen Grundlagen; unterschiedlich nur der Emulgator (siehe Abb. Salbe 11). Die Feuchtigkeitsabgabe bei Salbe 11 stand zwar um ein Geringes gegen den in 1—7 gemachten Versuchen zurück, es dürfte also die Konsistenz und vielleicht der Schmelzpunkt der verwendeten fettigen Salbengrundlage eine gewisse Rolle spielen. Dieses zeigte sich vor allem beim Aufstreichen von Adeps suillus benz. und Vaselinum flav. allein, denn Adeps suillus zeigte auch ganz geringe Feuchtigkeitsabgabe, während Vaselinum flav. ein vollkommen negatives Ergebnis hinsichtlich seiner Feuchtigkeitsabgabe zeigte. Zur genauen Klärung, ob der Schmelzpunkt eine wesentliche Rolle spielt, sind weitere Versuche notwendig. Diese Emulsionstypbestimmung dürfte wohl der bequemste und einfachste Versuch für einen derartigen Zweck und vor allem von jedem leicht auszuführen sein. Wir sind uns bewußt, daß es nur für eine schnell auszuführende Untersuchung der Zustandsform der Salbe in Frage kommt. Schwieriger liegen natürlich die Verhältnisse bei den verschiedensten Zusätzen der Kühlsalben — Zinc. oxyd. usw. —; hinsichtlich ihrer Wasserabgabe auf den Rundfiltern ergeben sie etwa die gleichen Ergebnisse wie die W_d-Ö Emulsionssalben (Salben 12 und 13).

Wir fanden, daß es leichter war, eine W_d-Ö Emulsions-

salbe als die umgekehrte Form herzustellen. Die mit Eucerit als Emulgator hergestellten Salben waren selbst bei 100 Vol. % Wassergehalt noch sehr konsistent und geschmeidig und hatten nicht die Neigung, bei längerem Stehenbleiben Wasser auszupressen. Selbst nach dreimonatigem Stehenlassen hatten dieselben sich in ihrem Zustand kaum verändert. Bei den mit Lezithin ex ovo hergestellten Salben war bei den höher Vol. % Wasser enthaltenden Salben ein Zerfall der Salbe festzustellen, und es bedurfte bei einer 80—100 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Emulsionssalbe 1—2mal soviel vom Emulgator als bei einer 25 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe, um sie dauernd konsistent zu halten. Wir machten aber noch Versuche mit anderen Emulgatoren, und zwar mit Triaethanolamin einerseits und Aethylendyamin andererseits, zwei in der Industrie häufiger gebrauchten Emulgatoren. Während Triaethanolamin sehr konsistente Salben ergab, die dem $Ö_d$-W Emulsionstyp angehörten, ergab Aethylendyamin keine richtige Salbe mit unseren vorher erwähnten Grundlagen, sondern vielmehr Emulsionen von mayonnaiseartig-schaumiger Konsistenz, die schon nach kürzester Zeit zerfielen.

Im folgenden geben wir zur besseren Übersicht ein Schema zu den zu unseren Versuchen bereiteten Salben.

	Grundlage	Emulgator	Wasser	Konsist.	Beständk.	Emuls.-Typ.
I.	Vas. fl.	Eucerit 4—6 Vol. %	15—100 Vol. %	steif	+ + +	W_d-Ö
II.	Adeps suill.	Lez. ex ovo 1—3 Vol. %	15—100 Vol. %	steif bis schlüpfr.	+ +	$Ö_d$-W
III.	Vas. fl.	Lez. ex ovo 2—4 Vol. %	75—100 Vol. %	steif	+ + +	$Ö_d$-W
IV.	Adeps suill.	Eucerit 4—6 Vol. %	15—50 Vol. %	steif	+ + +	W_d-Ö

Bevor wir die Versuchsergebnisse besprechen, sei noch kurz die Art und Weise unserer Salbenbereitung gestreift. Die fettigen Salbengrundlagen Vaselinum flav. und Adeps suillus

benz. wurden im Trockenschrank bei einer Temperatur von etwa 40—50 Grad geschmolzen. Dann wurde der jeweilige Emulgator dem Medium zugesetzt, in dem er sich am besten löste, und auf dieselbe Temperatur gebracht. In unserem Fall, wie erwähnt, Eucerit in der fettigen Phase, Lezithin ex ovo, Triaethanolamin in der wässrigen Phase. Unter langsamem Umrühren mit dem Pistill wurden die beiden Medien zusammengeschüttet und so lange gerührt, bis aus dem Gemisch von Fett und Wasser eine konsistente Salbe geworden war. Mit dieser Technik gelang es uns verhältnismäßig leicht, nachdem wir herausgefunden hatten, wieviel Emulgator nötig war, um eine beständige Salbe zu erhalten, konsistente Salben zu bereiten. Nur die 100 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Salben bereiteten einige Schwierigkeiten bei der Herstellung, da schon etwa 10 Minuten nach der Herstellung wieder Wasser ausgepreßt wurde, das jedoch nach einigem Umrühren wieder in die Salbe hineinging, um aber von neuem wieder Wasser zu verlieren. Erst neuerliches Schmelzen und Hinzufügung weiterer 1—1½ Vol. % von Emulgator ermöglichten das Zustandekommen einer 100 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe, die bei normaler Zimmertemperatur konsistent war. Bei Triaethanolamin war es nicht möglich, mehr als 50 Vol. % Wasser in die Salbe hineinzubekommen bei normalen Mengen von Emulgator (5 Vol. %).

Da es für die Praxis wissenswert erscheint, inwieweit die Dauer und Intensität der Kühlwirkung und der Feuchtigkeitsabgabe einer Kühlsalbe von deren Zusammensetzung abhängt, gingen wir daran, die Salben mit verschiedenem Prozentgehalt an Wasser auf einer Glasplatte und auf der gesunden Haut systematisch zu untersuchen — mit Hilfe der bei den Schüttelmixturen von Moncorps und Schmid benutzten Apparatur (siehe Photo II).

Wie aus Photographie II zu ersehen ist, besteht diese aus drei Teilen: 1. drei Glasglocken mit gleichem Vol. und gleicher Bodenfläche (176,2 qcm), 2. einer Stickstoffbombe mit zwei Trockentürmen — einem Chlorcalciumröhrenvorsatz und

Manometeraggregat, 3. einem Chlorcalciumröhrchen zur Aufnahme der unter der Glocke abgegebenen Feuchtigkeit. Zur Messung der Hautoberflächentemperatur- und Salbentemperaturunterschiede wurden verschiebbare Thermometer mit 3- bis 4fach gewundener flacher Quecksilberspirale mit $^1/_{10}$-Grad-Einteilung und einem Temperaturbereich von min. 2 Grad bis plus 42 Grad verwendet. Bei den von uns mittels Spiralaufsetzthermometer gefundenen Temperaturwerten waren wir uns bewußt, keine absoluten Werte zu bekommen. Hierfür soll die Rubner'sche Methode mit Kupfer-Konstantan-Thermoelementen die geeignetere sein, wofür jedoch Vergleichsmessungen noch nicht vorliegen. Für unsere Bestimmungen bedurften wir nur der Vergleichswerte zwischen den einzelnen Salben und den Schüttelmixturen, die mit denselben Thermometern gemessen worden waren, weshalb uns diese einfach zu handhabenden Hautthermometer, die sich verhältnismäßig schnell einstellten, genügten. Der aus der Stahlflasche entnommene Stickstoff wird durch zwei mit Chlorcalcium gefüllte Türme und einen Chlorcalciumröhrenvorsatz geschickt, passiert dann drei parallel geschaltete, miteinander mit Kapillarglasröhrchen verbundene Quecksilbermanometer mit Spiegelablesung. Hier wird der Gasdruck reguliert, und auf einer Eichkurve kann die entsprechende Anzahl Liter Stickstoff pro Minute abgelesen werden. Von hier aus strömt der von Feuchtigkeit befreite Stickstoff in die drei Glasglocken und ist imstande, die aus den Salben frei werdende Feuchtigkeit mitzunehmen. Diese Feuchtigkeit wird von einem Chlorcalciumtrockenturm beim weiteren Durchströmen wieder absorbiert und kann so durch Wägungen vor und nach dem Versuch gewichtsmäßig bestimmt werden. Die Apparatur gestattet uns, gleichzeitig drei Versuche laufen zu lassen. Im Modellversuch bildete eine starke Glasplatte die Unterlage für die zu untersuchenden Salben; bei den Versuchen auf der Haut wählten wir wegen der hier am sichersten durchführbaren Abdichtung die Bauchhaut dreier Patientinnen, die keinerlei Hauterkrankungen zeigten. Für höhere Temperaturen ließen wir

eine Heizplatte konstruieren, die konstante Temperaturen ergab, die oberhalb der Hauttemperatur lagen.

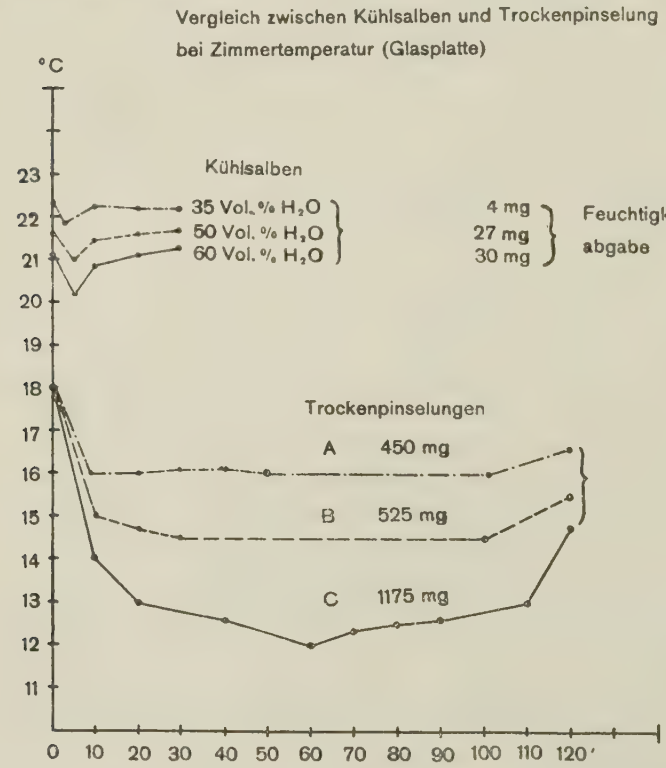
Vor unseren Versuchen mit Salbe ließen wir erst eine Stunde lang Stickstoff durch die Apparatur blasen und stellten am Ende des Versuches fest, daß das nach der Glasglocke angeschlossene Trockenröhrchen keinerlei Gewichtszunahme hatte. Die Apparatur war also vollkommen abgedichtet.

Vorversuch: Wir erwähnen schon jetzt einen Versuch, den wir erst später auf einer eingeschalteten Heizplatte machten, um einen Anhaltspunkt zu bekommen für die aufgefangene Feuchtigkeit. Wir brachten bei 35° Heizplattentemperatur — über der Platte war eine unserer vorher beschriebenen Glasglocken angebracht — 1 ccm H_2O in ein Uhrgläschen und ließen es unter der Glocke verdampfen und sich kondensieren. Ungefähr eine Stunde lang dauerte es, bis alles Wasser aus dem Uhrglas verschwunden war, dann bliesen wir Stickstoff durch das System, bis keine Niederschläge sich mehr in der Glocke zeigten (ungefähr 25 Minuten), und stellten dann die Gewichtszunahme in dem angeschlossenen Chlorcalciumröhrchen fest. Es ergab sich, daß bei einem angeschlossenen Chlorcalciumröhrchen 0,5 g, bei zwei hintereinander geschalteten Röhrchen 0,8 g und bei drei Röhrchen 0,9 g Feuchtigkeit absorbiert wurde. Es bliebt also selbst bei drei Chlorcalciumröhrchen noch ein Fehler von $^1/_{10}$ g, der wohl darauf beruhen dürfte, daß die Abdichtung doch nicht vollkommen dicht war oder geringe Feuchtigkeit in der in der Glasglocke sich befindenden Luft zurückblieb. Da es uns, wie gesagt, aber nicht auf die absolute Feuchtigkeit, sondern auf vergleichende Versuche bei den einzelnen Salben ankam, blieben wir bei einem Trockenturm. Die über Trockenpinselungen gemachten Untersuchungen waren auch nur mit einem Trockenturm ausgeführt. Wir waren uns bewußt, daß die absolute Feuchtigkeitsabgabe aber etwa doppelt soviel betrug.

Bei unseren ersten Versuchen mit unseren vorher besprochenen Salben gingen wir so vor, daß wir etwa 8—10 g

auf eine 1 cm dicke Glasplatte strichen und dann über diese einen Stickstoffstrom von 3½—4½ Liter strömen ließen. Die Zimmertemperatur betrug zwischen 19 und 22 °.

Zur besseren Vergleichsmöglichkeit bringen wir ein Übersichtsbild, das unsere gefundenen Werte auf der Glasplatte mit denen der Trockenpinselungen aus der vorher erwähnten Arbeit vergleicht. Diese Kurven sind aber nur als Übersichtsbild zu betrachten.



Bei unseren Kühlsalben zeigte es sich, daß mit dem Stickstoffstrom in den ersten fünf Minuten höchstens eine Temperaturerniedrigung von 1,2 ° eintrat. Nach diesem Zeitpunkt begann ein langsames Ansteigen der Temperaturen, nach etwa

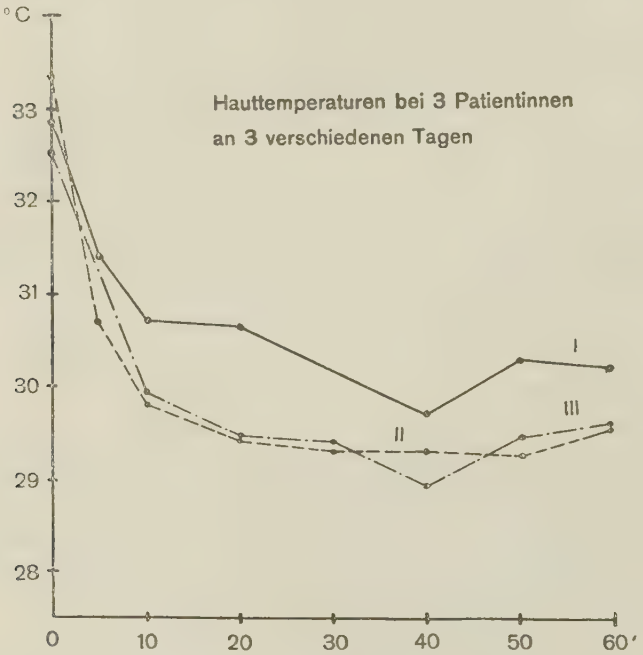
15 Minuten war Temperaturausgleich eingetreten. Die Feuchtigkeitsabgabe schwankte bei den $Ö_d$-W Emulsionssalben zwischen 4—30 mg während einer halben Stunde, wobei die weniger Vol. % Wasser enthaltenden Salben auch weniger Feuchtigkeit abgaben und dementsprechend auch geringere Kühlwirkung zeigten. In unserer obenstehenden Kurve bringen wir drei Salben vom $Ö_d$-W Emulsionstyp zum Vergleich, da die W_d-Ö Emulsionssalben bei unseren Versuchen auf der Glasplatte höchstens 0,2 ° Temperaturerniedrigung und nicht mehr als 6 mg Feuchtigkeitsabgabe zeigten. Ähnlich verhielten sich auch die in der Klinik gebräuchlichen Bi-Kühlsalben und die Scheffer'sche Kühlsalbe. Gegenüber den Trockenpinselungen kann vergleichend gesagt werden, daß hier bei unseren $Ö_d$-W Emulsionssalben bei Zimmertemperatur nur in den ersten fünf Minuten eine Temperaturerniedrigung und somit auch Feuchtigkeitsabgabe stattfindet, während bei den Trockenpinselungen eine viel stärkere Temperatursenkung (min. 2 bis min. 6 °) eintritt, die ungefähr zwei Stunden lang kontinuierlich bestehen bleibt.

Schon nach diesen Versuchen auf der Glasplatte drängte sich uns der Gedanke auf, daß es nicht der absolute Wassergehalt ist, der die Kühlwirkung ausmacht, denn die Trockenpinselungen enthalten nie mehr als 50 Vol. % Wasser, sondern daß es vielmehr darauf ankommt, inwieweit das in der Salbe vorhandene Wasser zur Verdunstung kommen kann, d. h. inwieweit die beständige Emulsion zerfallen kann.

Bevor wir unsere Salbenversuche auf der Haut vornahmen, prüften wir während 60 Minuten den Einfluß des durchströmenden Stickstoffes auf die Haut.

Die nachstehende Kurve stellt die Mittelwerte von drei an verschiedenen Tagen festgestellten Hauttemperaturen bei drei denselben Patientinnen mit ihrer durch die Perspiratio invisibilis abgegebenen Feuchtigkeit dar mit ihrer durch einen Stickstoffstrom von 4—4½ Liter hervorgerufenen Temperatursenkung. Durch unsere vorher beschriebene Apparatur ließen wir 4—4½ Liter Stickstoff pro Minute strömen und sahen, daß

die Temperaturunterschiede und Feuchtigkeitsabgabe täglich verschieden waren. Unser mittlerer Wert der Temperatursenkung auf der Haut schwankt zwischen 3 und 4 °, die Feuchtigkeitsabgabe zwischen 17 und 49 mg während einer Stunde. Für diese täglichen Unterschiede sind die verschiedensten Faktoren verantwortlich, z. B. psychische Erregung,



Kaffeegenuß, Bäder, Menstruation usw. Unsere Kurve zeigt in den ersten zehn Minuten ein starkes Abfallen der Temperatur, die aber vor allem hervorgerufen sein dürfte durch die Differenz zwischen Stickstofftemperatur (etwa 21°—23°) und Hauttemperatur. Nach diesen ersten zehn Minuten war die Erniedrigung verhältnismäßig nur noch gering. Es verdient auch der Erwähnung, daß unsere Versuche hinsichtlich der Feuchtigkeitsabgabe und Temperatursenkung etwas höhere Werte ergaben als bei den in Mitteilung IX beschriebenen

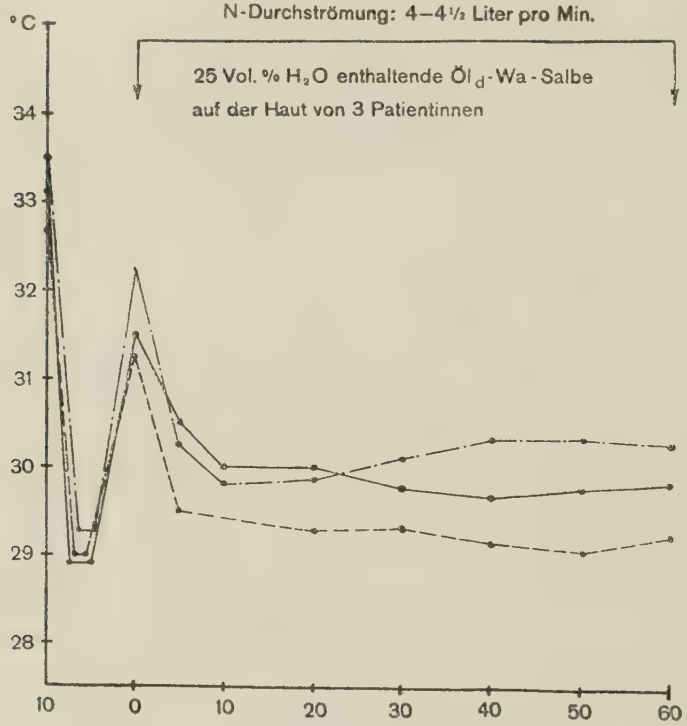
Versuchen. Diese geringe Erhöhung dürfte hervorgerufen sein durch den größeren Stickstoffstrom pro Minute (4½ Liter).

Da etwa die Hälfte der Bauchhaut mit Salbe abgedeckt wurde, kann auch etwa die Hälfte der in Blindversuchen mit 3—4° Temperatursenkung und die Hälfte der Feuchtigkeitsabgabe als Fehler in Abzug gebracht werden, d. h. für unsere späteren Versuche eine Temperatursenkung um etwa 2° und eine Feuchtigkeitsabgabe von etwa 17 mg. Erst nach Abzug dieser Werte kann der wahre Kühleffekt und die Feuchtigkeitsabgabe der Salbe bestimmt werden. Bei unseren Salbenversuchen auf der Haut gingen wir so vor, daß wir mit dem Dermathographen einen Kreis zogen (86,4 qcm). Diese Fläche wurde mit 5 g unserer jeweiligen Salbe bestrichen, indem wir dieselbe mit dem Finger in ungefähr gleichmäßiger Dicke lückenlos auftrugen. Wie eben erwähnt, ist also nur die Hälfte der Bauchhaut abgedeckt, für die andere Hälfte macht sich die Perspiratio invisibilis mit ihren vorher angegebenen Werten geltend. Nachdem wir die Salbe aufgetragen hatten, setzten wir die Glasglocke auf die Bauchwand und tauchten das Thermometer in die Salbe. Hierbei war auch darauf zu achten, daß die Glasglocke nicht zu fest auf die Bauchwand gedrückt wurde, da sie sonst gewissermaßen als Bier'sche Stauung gewirkt haben würde. Aus unseren 25 Versuchen greifen wir einige heraus, so wie sie mit unserer Versuchsanordnung gemacht wurden. Die genaue Zusammenstellung und Übersicht geben wir später für die beiden Emulsionstypen in einer Übersichtskurve.

Diese Kurve stellt die Einwirkung einer 25 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Emulsionssalbe (5 g) auf der Haut bei 4—4½ Liter Stickstoff Durchleitung pro Minute während der Zeitdauer von einer Stunde dar. Genau wie bei Stickstoffleitung über die unbedeckte Bauchhaut zeigten sich auch hier Unterschiede zwischen den drei Patientinnen bei gleichen Bedingungen (21° Zimmertemperatur, gleiches Salbengewicht, gleiche Salbenzusammensetzung und gleichgroßen Stickstoffstrom). Es zeigt sich also, daß die Perspiratio invisibilis einen

Unterschied von ungefähr 1° hinsichtlich Kühleffekt hervorrufen kann. Diese 25 Vol. % Wasser enthaltende Salbe zeigt in den ersten fünf Minuten eine Kühlwirkung bis 2½°, in den nächsten 55 Minuten noch eine Erniedrigung um ½°.

Wir maßen aber auch noch den Kühleffekt, wie er beim Aufstreichen einer Salbe auf der Haut deutlich subjektiv wahr-



zunehmen ist. Dieser betrug bei dieser Salbe ungefähr 4,5°. Bemerken können wir schon jetzt, daß dieser Kühleffekt bei allen $Ö_d$-W Emulsionssalben ungefähr im gleichen Rahmen blieb, d. h. der Kühleffekt erstreckte sich zwischen 4—6° und blieb 2—4 Minuten nach Salbenaufstrich bestehen, um sich dann langsam mit der Haupttemperatur auszugleichen. Bei $Ö_d$-W Emulsionssalben blieb er ungefähr 1° unter der vorher

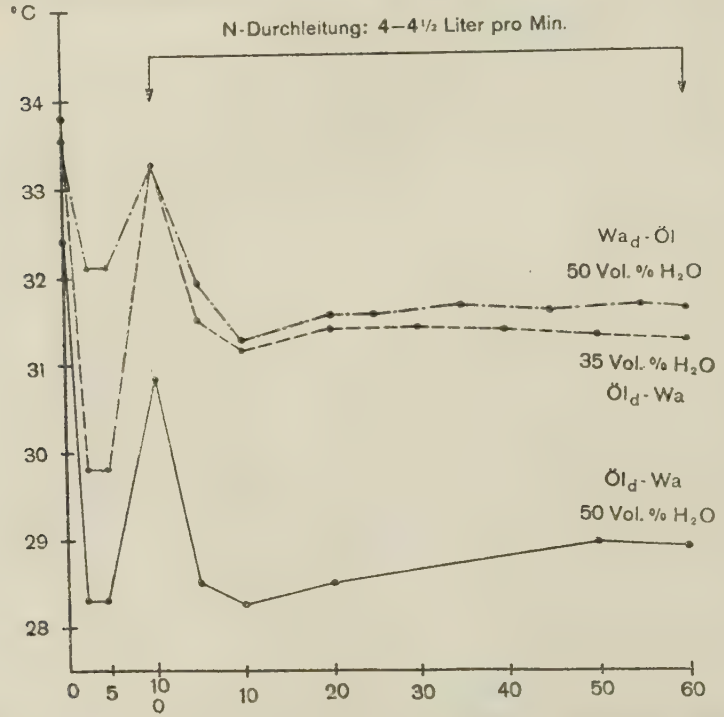
gemessenen Hauttemperatur stehen. Die W_d-Ö Emulsionssalben zeigten eine geringere Temperaturerniedrigung auf der (1—3,5°) bei Salbenaufstrich. Die Kühlung trat auch etwa bis zur 4. Minute auf, dann wieder Salbenausgleich bis auf den Ausgangswert oder in ganz geringem Maße darunter. Auffallend ist jedenfalls der Unterschied gegenüber den $Ö_d$-W Emulsionssalben hinsichtlich Kühlung bei Aufstrich der Salbe und nach Salbenausgleich mit der Haut.

Vorausgeschickt werden kann ebenfalls schon, daß wir bei allen unseren Versuchen auf der Haut keine größere Kühlwirkung und damit Feuchtigkeitsabgabe fanden, die auch nur in etwa an die gefundenen Werte bei den Trockenpinselungen heranreichten, wie aus unserer unter folgenden Kurve deutlich zu ersehen ist.

Da subjektiv in Selbstversuchen — außer bei Salbenaufstrich in den ersten Minuten — und bei Patientinnen kein Gefühl der Kühlung empfunden wurde, lag der Gedanke nahe, daß die Kühlwirkung dieser sogenannten Kühlsalben allein nur in dem Ausgleich zwischen Hauttemperatur und Salbentemperatur liegen könnte. Hier in unserem Falle waren hinsichtlich Kühleffekt und Feuchtigkeitsabgabe bei dieser 25 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Salbe die Ergebnisse ungefähr gleich denen der unbedeckten Haut, d. h. die Feuchtigkeitsabgabe der Salbe ist ungefähr gleich groß wie die der Haut, die sie bedeckt.

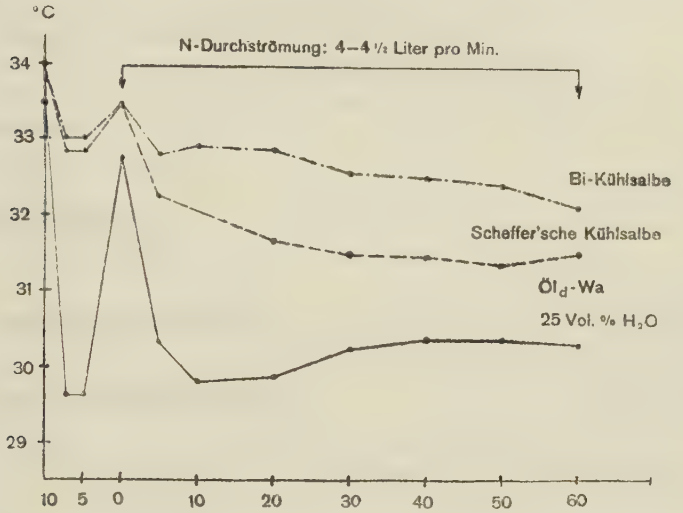
Aus nachfolgender Kurve geht hervor, daß hinsichtlich Kühlung und Feuchtigkeitsabgabe ein Unterschied besteht zwischen einer 50 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe des W_d-Ö und $Ö_d$-W Emulsionstypes und einer 35 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Salbe. Nach Salbeauftragung geht bei der 35 und 50 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe die mit Salbe bedeckte Haut auf ihren Ausgangspunkt ungefähr wieder zurück. Bei der 50 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Salbe bleibt sie jedoch um 1,5° darunter. Die Temperatursenkung bei Stickstoffstrom ist bei der 50 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe des $Ö_d$-W Emulsionstypes um ein Geringes größer. Wie bei un-

serem vorher beschriebenen Versuch tritt nach 10 Minuten keine oder nur noch ganz geringe Temperatursenkung auf. Aus dem Rahmen fällt die 35 Vol. % Wasser enthaltende $Ö_d$-W Salbe hinsichtlich des Temperaturausgleiches nach Salbenauftragung, da sie nicht wie die anderen $Ö_d$-W Emulsionssalben unter dem Ausgangswert der Hauttemperatur zurückbleibt.



Man kann annehmen, daß dies durch den anderen Emulgator (Triaethanolamin) hervorgerufen wird, denn die Salben, die mit Triaethanolamin als Emulgator hergestellt wurden, haben eine besonders zähe und konsistente Salbenform. Zum Vergleich machten wir mit denselben Salben auf der Glasplatte bei 21° unsere Versuche. Die 50 Vol. % Wasser enthaltende $Ö_d$-W Salbe gab schon in 10 Minuten 27 mg ab und kühlte um 1,1°, während die 50 Vol. % Wasser enthaltende Salbe des

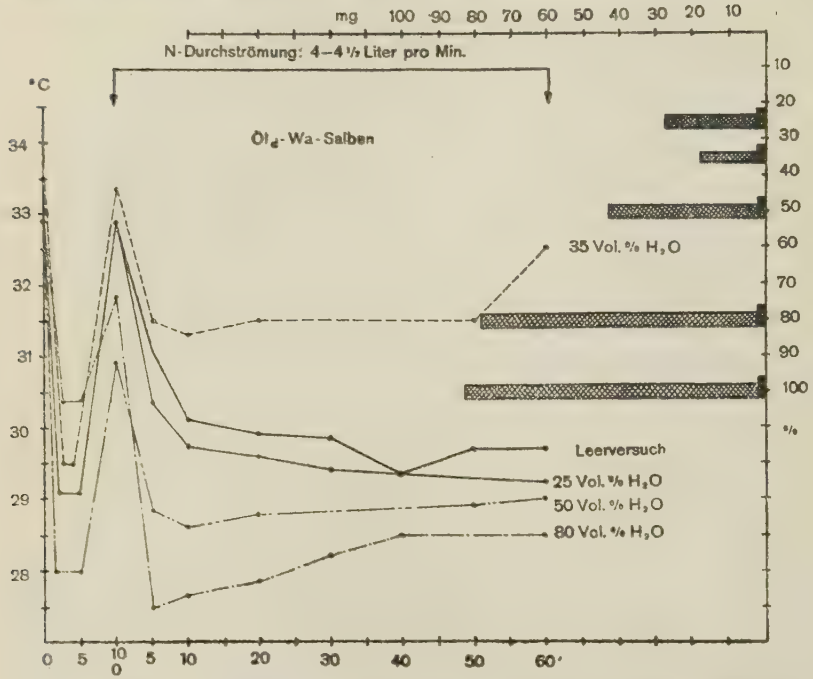
W_d-Ö Emulsionstypes nur 0,3° kühlte und 3 mg abgab. Die 35 Vol. % Wasser enthaltenden $Ö_d$-W Salben (Triaethanolamin als Emulgator) verhielten sich vollkommen indifferent. Die Bi-Kühlsalbe und die Scheffer'sche Kühlsalbe stehen noch weiter hinter den Ergebnissen unserer einfachen Emulsionssalben zurück, wie aus nachstehender Kurve deutlich zu ersehen ist.



Bei Salbenauftragung auf der Haut senken sie die Hauttemperatur nur um 1,5°, und bei Stickstoffstrom tritt eine Temperatursenkung bei der Bi-Kühlsalbe um 1°, bei der Schefferschen Kühlsalbe um 2,3°, d. h. nach Abzug der durch die Perspiratio invisibilis hervorgerusenen Kühlwirkung ist hier die Kühlwirkung nur sehr gering, wie auch die Feuchtigkeitsabgabe, wie aus einer späteren Zusammenstellung zu ersehen ist, hinter den Ergebnissen der einfachen Emulsionssalben zurücksteht.

Die vorstehende Kurve gibt eine Zusammenstellung der Salben vom $Ö_d$-W Emulsionstyp von 25—80 Vol. % Wasser enthaltend. Unsere Ergebnisse stellen Mittelwerte dar, die im Verlauf von einer Stunde bei 4—4½ Liter Stickstoff Durchströmung pro Minute bei auf der Haut aufgesetztem Thermo-

meter abgelesen wurden. Zum Vergleich haben wir den Wert der unbedckten Haut (Perspiratio invisibilis) eingezeichnet. Es zeigte sich, wie schon vorher erwähnt, bei Salbenauftragung auf der Haut ein deutlicher Temperaturrückgang. Dieser hatte schon nach 1—2 Minuten seinen Tiefstand erreicht, blieb dann etwa bis 4 Minuten darauf stehen, um sich nach etwa

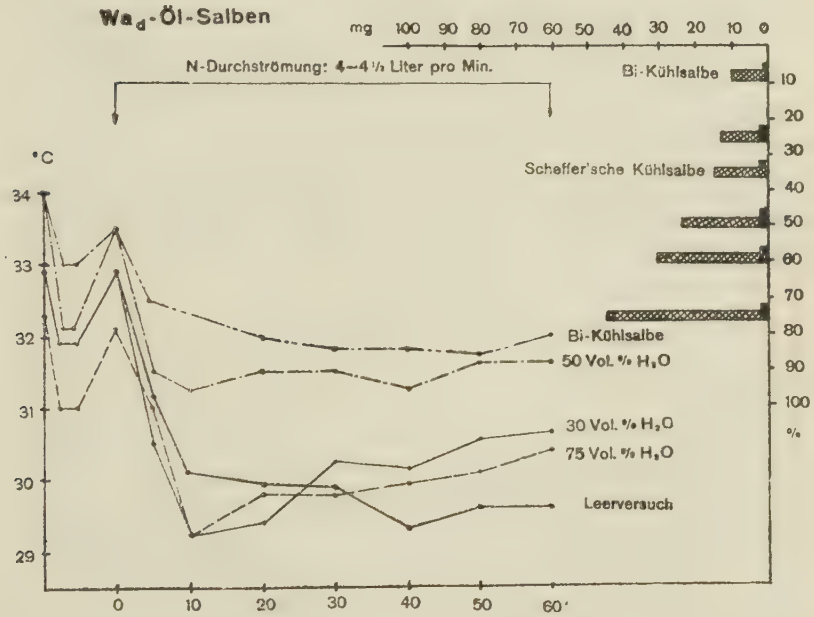


10 Minuten auf der Haut ausgeglichen zu haben. Hier bei den $Ö_d$-W Salben blieb er immer unter dem Ausgangswert zurück. Nachdem Temperaturausgleich eingetreten war, leiteten wir Stickstoff über unsere Salben. Es zeigte sich ein neuerliches Abfallen der Temperatur, das bei der 80 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe — die ganz leicht im Zerfall begriffen war — 5 Minuten, bei den anderen etwa 10 Minuten anhielt.

Hinsichtlich der Temperatursenkung war bei der 25 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe dieselbe um ein Geringes größer

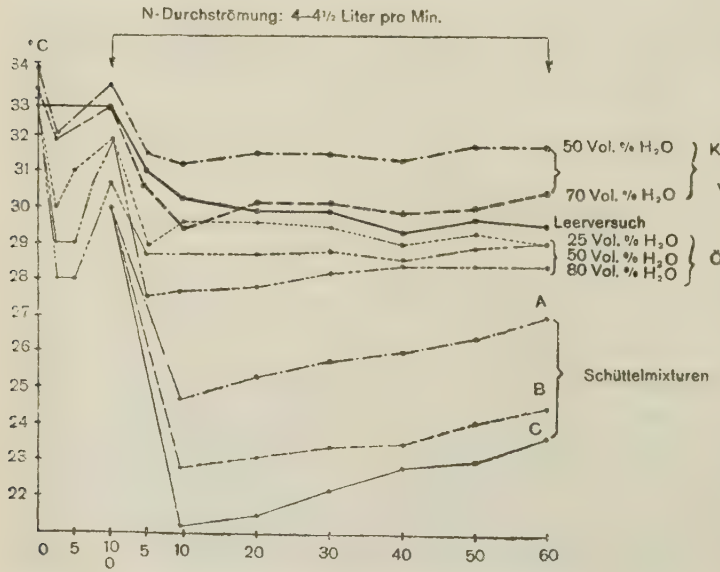
als der Leerversuch ergeben hatte. Die höherprozentigen Wasser enthaltenden Salben senkten etwas mehr, d. h. nach Abzug des Leerversuches, die 50 Vol. % Wasser enthaltenden um etwa min. 1,25°, die 80 Vol. % Wasser enthaltenden um min. 2°. Aus dem Rahmen fiel auch hier die 35 Vol. % Wasser enthaltende Salbe, die als Emulgator Triaethanolamin hatte.

Was die Feuchtigkeitsabgabe dieser Salben betrifft, so geht aus der Kurve hervor, daß die mehr Wasser enthaltenden Salben auch mehr Feuchtigkeit verlieren, auch hier fällt die 35 Vol. % Wasser enthaltende Salbe aus dem Rahmen.



Im Vergleich zum Leerversuch ist auffallend, daß die W_d-Ö Salben (siehe folgende Kurve!) hinter diesem zurückbleiben hinsichtlich ihrer Temperatursenkung. Während die 30 und 75 Vol. % Wasser enthaltenden Salben in den ersten 25 Minuten um etwa 1° besser kühlen als der Leerversuch, gehen sie aber in den folgenden 35 Minuten hinsichtlich ihrer Kühlwirkung zurück.

Es ist aus unseren Versuchen festzustellen, daß nicht wie bei den $Ö_d$-W Salben ein direkter Zusammenhang besteht zwischen Kühlwirkung und Wassergehalt der Salbe. Es könnte dies durch den nicht vollkommen gleichen Prozentsatz von Emulgator hervorgerufen sein (4—6 Vol. %), doch war dieser Prozentsatz bei den $Ö_d$-W Emulsionssalben auch nicht genau gleich. Hinsichtlich der Feuchtigkeitsabgabe dagegen besteht die vorher beschriebene Feststellung, daß die mehr Wasser enthaltenden Salben auch mehr Feuchtigkeitsabgabe zeigen. Zum Vergleich haben wir in dieser Kurve die Bi-Kühlsalbe eingezeichnet, die, wie schon erwähnt, auch den W_d-Ö Salben gegenüber hinsichtlich ihrer Ergebnisse zurücksteht. Der Temperaturausgleich nach Salbenauftragung auf der Haut beträgt nicht über 2° und bleibt nur um ein Geringes unter dem Ausgangswert nach Salbenauftragung zurück oder nimmt den alten Wert wieder ein. Im Hinblick auf die bei den Trockenpinselungen gemachten Versuche besteht ein eminenter Unterschied, da diese bei bedeutend geringerem Wassergehalt viel besser kühlen, wie aus der folgenden Kurve deutlich zu ersehen ist.



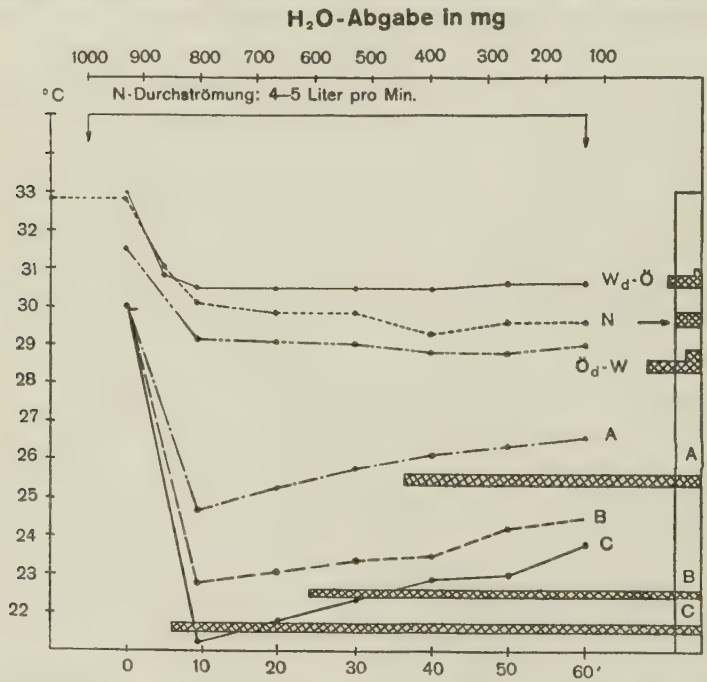
Die obige Kurve stellt einen Vergleich dar — hinsichtlich der Kühlwirkung von Schüttelmixturen und Kühlsalben des W_d-Ö und $Ö_d$-W Emulsionstypes bei einer Stickstoffdurchströmung von 4—4½ Liter pro Minute während einer Stunde auf der Bauchhaut von Patientinnen.

Der Leerversuch gibt die bloße Kühlwirkung des Stickstoffstromes an, auf der nicht mit Salbe bedeckten Haut. Ins Auge springend ist der große Unterschied der Kühlwirkung der Schüttelmixturen gegenüber den Emulsionssalben. Die Salben kühlen mit Hinzurechnung des Stickstoffstromes zwischen 2½—4½°, während die Schüttelmixturen von 5½—9° Kühlung zeigen, d. h. nach Abzug des Blindversuches: die Kühlsalben kühlen höchstens um 2°, die Schüttelmixturen dagegen schlechtestens um 3½°, bestenfalls um 7°.

Wie vorher schon erwähnt, geht aus dieser Kurve auch deutlich hervor, daß die sogenannten Kühlsalben vom W_d-Ö Emulsionstyp noch bedeutend hinter denen des $Ö_d$-W Emulsionstypes zurückstehen. Leider liegen keine Vergleichsmessungen über die Kühlwirkung bei Auftragung von Schüttelmixturen auf der Haut vor. Die Messungen bei Schüttelmixturen begannen erst, nachdem die Temperatur sich ausgeglichen hatte. Sie liegt aber nach Ausgleich der Temperatur um etwa 1—2° unter den Ergebnissen der $Ö_d$-W Kühlsalben. Die Kurven über Schüttelmixturen entnahmen wir aus der von Moncorps und Schmid veröffentlichten IX. Mitteilung.

Hinsichtlich der Feuchtigkeitsabgabe zeigt die Kurve auf Seite 28 den gleichen großen Unterschied zwischen Emulsionssalben und Schüttelmixturen. Während die Emulsionssalben in einer Stunde bestenfalls 100 mg Feuchtigkeit abgeben (ohne Abzug der Perspiratio invisibilis), verlieren die Trockenpinselungen schlechtestenfalls 500 mg, bestenfalls aber 900 mg in einer Stunde.

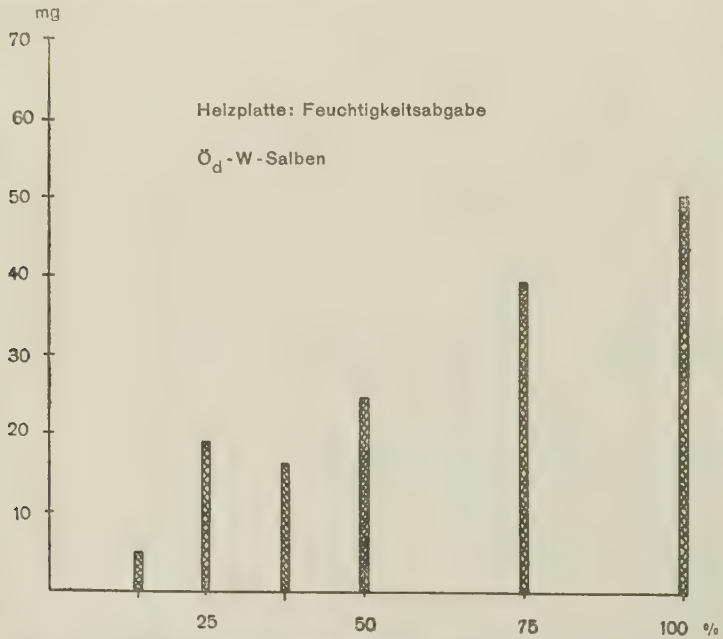
Da sich bei allen unseren Versuchen bisher — auf der Glasplatte wie auf der Haut — gezeigt hatte, daß kein Zerfall der Emulsion eintrat, sondern vielmehr das Wasser fest in der Emulsion gebunden blieb, ließen wir eine elektrische Heizplatte konstruieren, bei der ein Relais eingebaut war. Diese Heizplatte lieferte konstante Temperaturen zwischen 30 und 41°. Wir ließen ebenfalls drei Heizplatten in unsere Versuchsanordnung einbauen, um vergleichende Versuche anstellen zu können. Vor allem kam es uns darauf an, Temperaturen zu bekommen,



die oberhalb der normalen Hauttemperatur lagen, gewissermaßen die der entzündeten Haut nachzuahmen. Hierbei fiel noch eine in den vorigen Versuchen bestehende Fehlerquelle fort — die Perspiratio invisibilis —, welche, wie erwähnt, den Salbenkühleffekt nach unseren Blindversuchen um 2° erniedrigte, die Feuchtigkeitsabgabe um etwa 17 mg beeinflußte. Es zeigte sich, daß bei konstanter Plattentemperatur die Tem-

peratur auf dem abzulesenden Thermometer — dieses war auf der Platte aufgesetzt — dauernd um 1—1,2° unter der konstanten Plattentemperatur liegt. Selbst bei 10—15 stündigem Erwärmen war unterhalb der Glocke keine höhere Temperatur zu erreichen. Die Wärmeabgabe an die Umgebung muß demnach etwa so viel ausmachen. Dieses ist für die ausgeführten Hautmessungen aufschlußreich, da diese Ergebnisse auch 2—2½° unter der Körpertemperatur liegen. Bei unseren Untersuchungen gingen wir so vor, daß wir unsere vorher erwähnten Glasglocken auf die Heizplatte setzten und dort abdichteten. Unsere zu untersuchenden Salben, die wir in gleicher Menge und gleicher Ausdehnung auf ein Zinkblech oder eine Glasplatte aufgestrichen hatten, hatten wir vorher auf die Heizplatte gebracht. Um genau den Gewichtsverlust der Salbe feststellen zu können, stellten wir das Gewicht der auf das Zinkblech gestrichenen Salbe fest. Wir konnten so genau — gewichtsmäßig — kontrollieren, wieviel Wasser verdunstet war, zweitens vergleichen, wieviel Wasser aufgefangen war in unseren angeschlossenen Trockentürmen. Es zeigte sich auch hier, daß ungefähr die Hälfte der verlorengegangenen Feuchtigkeit im Chlorcalciumturm aufgefangen wurde. Wir untersuchten unsere jeweiligen Salben zwischen 32—41° zuerst ohne irgendeine Durchleitung, dann mit Stickstoffdurchleitung, d. h. Überdruck, zuletzt mit Luftdurchsaugung mittels einer Ölpumpe, d. h. Unterdruck. Der bloße Stickstoffstrom ohne Salbe bewirkte in der Glocke eine Temperaturherabsetzung um etwa 1°. Bei Salbenauftragung auf der Heizplatte zeigte sich auch hier wieder der Ausgleich zwischen Salbentemperatur und Plattentemperatur, der jedoch genau wie vorher nach 3—4 Minuten auf den Ausgangswert wieder zurückging. Hier konnten wir nicht beobachten, daß die $Ö_d$-W Emulsionssalben unter dem Ausgangswert der Plattentemperatur stehen blieben, wie es sich vorher auf der Haut gezeigt hatte. W_d-Ö wie $Ö_d$-W Salben verhielten sich gleich, beide konnten bei den konstanten Temperaturen keine Kühlwirkung zeigen. Selbst bei Temperaturen von 41° trat keine Entmischung der Emulsion auf.

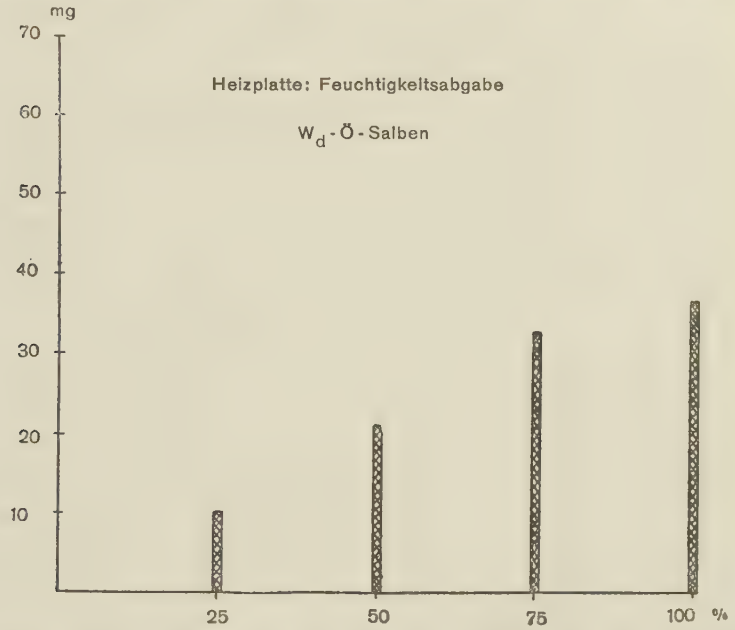
Die Salben wurden nur etwas flüssiger und geschmeidiger. Die Temperaturabnahme war völlig negativ bei beiden Emulsionstypen, was ja bei dem geringen Grad der Feuchtigkeitsabgabe auch nicht verwunderlich ist, da ja die Heizplatte für eine konstante Temperatur eingestellt war. Nur ein sehr großes plötzliches Freiwerden von Feuchtigkeit, also das Auftreten von großer Verdunstungskälte, hätte bei diesen Temperaturen einen Temperaturabfall deutlich machen können. Wir können also nur die Feuchtigkeitsabgabe als Maßstab der Kühlwirkung bei unseren Heizplattenversuchen zu vergleichenden Zwecken heranziehen. Auch bei dem umgekehrten Verfahren, wo wir mit Unterdruck arbeiteten und Luft durch das System saugten, fanden wir keine höheren Werte.



Die Feuchtigkeitsabgabe zwischen einer 15 und 100 Vol. % Wasser enthaltenden Ö$_d$-W Emulsionssalbe steigt von 5 bis 50 mg an; aus dem Rahmen fällt wieder die 35 Vol. % Wasser enthaltende Salbe.

Bei den W_d - Ö Salben findet eine Feuchtigkeitsabgabe von 10—36 mg % zwischen einer 25—100 Vol. % Wasser enthaltenden Salbe statt.

Es zeigt sich also wieder ein geringes Zurückbleiben gegenüber den $Ö_d$ - W Emulsionssalben hinsichtlich ihrer Feuchtigkeitsabgabe. Die Temperaturen haben, wie etwa 30 Versuche ergaben, bis 41° hinaufreichend, keinen Einfluß, da sie bei



diesen konstanten Salben keinen Zerfall der Emulsion, sondern vielmehr nur eine geringe oberflächliche Abdunstung bewirken.

Diese Feststellung wird noch dadurch erhärtet, daß wir unsere Salben in einen Trockenschrank von konstanter Temperatur — Lufttemperatur 37°, Heiztemperatur 41,8° — von 1 bis zu 60 Stunden stellten. Es zeigte sich, daß selbst bei dieser langen Zeit kein vollkommener Zerfall der Emulsion zustande kam. Die Feuchtigkeitsabgabe blieb in etwa im Rahmen unserer vorherigen Versuche, wie wir durch stündliche Messungen feststellen konnten. Wir beobachteten, daß die höher Vol. %

Wasser enthaltenden Salben auch hier etwas mehr Feuchtigkeit abgaben, und zwar in der Form, daß nach 10 Stunden ungefähr zehnmal soviel Wasser verdunstet war als nach 1 Stunde. Absolut genommen, also sehr wenig, denn nach 10 Stunden war höchstens ein Viertel, nach 20 Stunden etwa die Hälfte des in der Salbe vorhandenen Wassers verdunstet.

Feuchtigkeitsabgabe:

$Ö_d$-W Salbe im Trockenschrank.

Vol. % Wasser	1 Stunde	4 Stunden	18 Stunden
25	44 mg	143 mg	687 mg
50	50 mg	170 mg	784 mg
60	65 mg	208 mg	804 mg
80	68 mg	241 mg	1109 mg

Die W_d-Ö Salbe blieb in etwa im selben Rahmen.

Man muß demnach annehmen, daß es nur zu einer oberflächlichen Abdunstung kommt.

Diese oberflächliche Abdunstung der Feuchtigkeit versuchten wir zu beweisen. Bei einigen Salben setzten wir der wässrigen Phase einige Tropfen Fluoreszin bei. Es zeigte sich, daß dieses Fluoreszin bei der Salbenbereitung schon nach kurzem Durchrühren vollkommen unsichtbar war, wie wir unter dem Wood'schen Filter beobachten konnten. Schon nach dem geringsten Verrühren sowie auch später bei der stabilen Salbe war keine fluoreszierende gelbe Farbe zu beobachten, weder bei der W_d-Ö, noch bei der $Ö_d$-W Emulsionssalbe. Der Zusatz von fluoreszierenden Stoffen kann also nicht dazu verwandt werden, den Emulsionstyp zu bestimmen, wie wir ursprünglich angenommen hatten. Diese mit Fluoreszin versetzten Salben benutzten wir für unsere Versuche auf der Heizplatte und im Trockenschrank. Nachdem zu Beginn die Salbe vollkommen weiße Farbe unter dem Wood'schen Filter zeigte, trat nach 10—15 Minuten Erwärmen ein geringer, gelblich fluores-

zierender Schimmer auf der Oberfläche der Salbe auf, der sich von Stunde zu Stunde verstärkte. Dieser gelbliche Schimmer war erst nach 60stündigem Stehenlassen im Trockenschrank als vollkommen gelb fluoszierend vorhanden, selbst an Stellen, an denen die Salbe vorher dick aufgetragen war. Dies zeigt ganz eindeutig, daß nur ein ganz oberflächlicher Zerfall der Emulsion stattfindet und dieser sich langsam schichtweise fortsetzt, bis die ganze Salbe ihr Wasser verloren hat. Durch stündliche Messungen konnten wir diesen langsamen Wasserverlust der Salben bestimmen, wie vorher erwähnt wurde.

Noch eine Eigenschaft, die sich bei unseren Versuchen auf der Heizplatte und im Trockenschrank herausstellte, ist erwähnenswert. Nach etwa 30—45 Minuten Verweilen auf der Heizplatte zeigten sich auf der Oberfläche der Salben kleine Bläschen, die sich mit zunehmender Zeit vermehrten und vergrößerten (siehe Photo III).

Diese erschienen unter dem Mikroskop — unsere Photographie stellte eine mit dem Mikrophoto aufgenommene dar — als mit Luft gefüllte Bläschen, die nach außen hin von einer ganz feinen Salbenschicht bedeckt waren. Das Auftreten dieser Bläschen war durchweg nur da, wo die Salbe auf der Unterlage dünn aufgetragen war. Man könnte sich vielleicht vorstellen, daß es sich hierbei um eine Verdampfung des aus der Emulsion frei werdenden Wassers auf der Unterlage handelt, daß es dort vielleicht auch zu einem oberflächlichen Zerfall der Emulsion kommt, d. h. in diesem Falle also auf der Unterlage. Diese freiwerdende Feuchtigkeit kann von unserem Stickstoff- bzw. Luftstrom nicht in die Trockentürme befördert werden, da ja die darüberliegende Salbe dieses verhindert. An dick aufgetragenen Stellen wird es nur deshalb nicht zum Auftreten von Bläschen kommen, weil der darauf liegende Salbendruck zu groß ist, um eine Verdampfung stattfinden zu lassen. Erst nach sehr langem Stehenlassen im Trockenschrank — nachdem, wie angenommen, ein schichtweiser oberflächlicher Zerfall der Emulsion stattgefunden hat — kommt es

auch an vorher dick aufgetragenen Stellen zum Auftreten von Bläschen.

Alle unsere Versuche mit unseren Emulsionssalben, sowohl auf der Heizplatte, Haut, wie Glasplatte, zeigen, daß zwischen den drei Medien kein großer Unterschied besteht hinsichtlich ihrer Feuchtigkeitsabgabe und Temperaturerniedrigung, da weder bei Zimmertemperatur noch bei Temperaturen über der Körpertemperatur ein Zerfall der Emulsion eintritt, weder bei den reinen Emulsionssalben, noch bei den in den Kliniken gebräuchlichen Kühlsalben mit ihren Zusätzen. Gerade diese sogenannten Kühlsalben bleiben noch hinter den Ergebnissen der von uns hergestellten Emulsionssalben zurück. Die $Ö_d$-W Salben zeigen eine ganz geringe Kühlwirkung gegenüber den W_d-Ö Kliniksalben. Subjektiv wie objektiv tritt Kühlwirkung ein beim Aufstreichen von Kühlsalben auf der Haut, vor allem bei den Ö-W Salben. Diese beruht aber nicht auf dem Auftreten von Verdunstungskälte, sondern wird bewirkt durch den Temperaturausgleich der Salbe mit der Haut, auf der sie aufgestrichen wird. Wir konnten beweisen, daß es nur zu einer ganz oberflächlichen Feuchtigkeitsabgabe geringen Grades mit der dementsprechend geringen Kühlwirkung, ohne daß es zu einem Zerfall der Emulsionssalbe kommt. Diese oberflächliche Kühlwirkung ist nicht nur objektiv so gering, sondern wird auch subjektiv von den Probanden nicht empfunden. Objektiv wie subjektiv stehen die Ergebnisse hinsichtlich Kühlwirkung und Feuchtigkeitsabgabe vor allen Dingen beträchtlich hinter den Ergebnissen der Trockenpinselungen zurück. Man kann also sagen: ohne einen Zerfall der Emulsion ist eine Kühlwirkung nicht möglich, und was die Kühlung anbetrifft, muß man die Trockenpinselung als bedeutend besser ansehen.

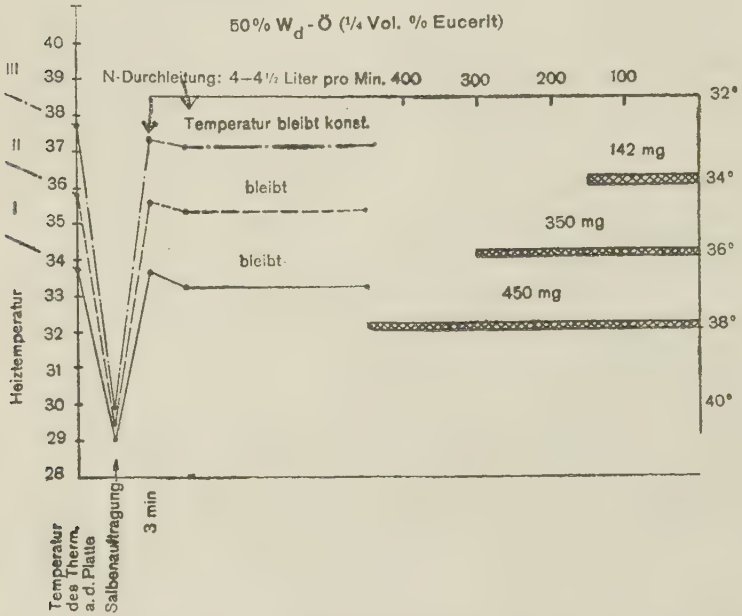
Nach Abschluß dieser Versuche versuchten wir noch eine wirklich kühlende Salbe herzustellen, indem wir ganz geringe Spuren von Emulgator den jeweiligen Grundlagen zusetzten. Es gelang uns auch, mit $^1/_{10}$—$^1/_5$ Vol. % Lezithin ex ovo als Emulgator und Adeps suillus benzoatus als Salbengrundlage eine Emulsion herzustellen von mayonnaiseartig-schaumiger

Beschaffenheit, die selbst bei 41° Plattentemperatur von 5° bis 9° Kühlwirkung zeigte, sobald sie auf der Heizplatte aufgetragen war. Doch kann man diese Emulsionsform keineswegs als Salbe ansprechen, da sie schon nach 5 Minuten Stehenlassen vollkommen in ihre Bestandteile zerfällt. Bei Zugabe von Emulgator gelang es, dieselbe wohl konsistent zu machen, aber in diesem Augenblick war von einer Kühlwirkung und Feuchtigkeitsabgabe keine Rede mehr, es waren wieder die vorher gefundenen Salbenwerte vorhanden. Erwähnenswert ist noch über diese Versuche, daß es beim Auftragen auf der Heizplatte zu einem schlagartigen Zerfall der Emulsion kommt mit sofortiger Temperatursenkung, aber auch sofortigem Wiederansteigen der Temperatur mit nur noch geringer Feuchtigkeitsabgabe. Die Zeit der Temperaturmessung ist so gering, daß wir sie gar nicht messen konnten. Sie betrug nur einige Sekunden mit einem plötzlichen Herabschnellen des Thermometers, dann aber auch wieder sofortigem Ansteigen desselben. Es blieb also der Zwiespalt bestehen, den wir nicht ausschalten konnten: entweder eine beständige Emulsionssalbe mit dem nötigen Emulgator zu haben, die kaum kühlt, oder eine unbeständige, mit sehr wenig Emulgator, die einen Augenblick gut kühlt, dann aber vollkommen indifferent ist, vor allem aber nicht beständig und keine „Salbe" ist. Um in etwa eine „kühlende Salbe" in ihrer Temperatursenkung und Feuchtigkeitsabgabe zu zeigen, nahmen wir eine schon im Zerfall begriffene Salbe, die schon Wassertropfen ausgepreßt hatte, zu unseren Versuchen auf der Heizplatte.

Die folgende Kurve stellt diese schon im Zerfall begriffene Salbe, 50 Vol. % Wasser enthaltend, vom W_d-Ö Emulsionstyp, Emulgator: ¼ Vol. % Eucerit, bei 38, 36 und 34° Heizplattentemperatur dar. Es zeigt sich hierbei, daß der Plattentemperatur bei einer zerfallenden Salbe doch ein Einfluß zuzuschreiben ist. Je höher die Plattentemperatur, um so höher die Temperatursenkung und Feuchtigkeitsabgabe.

Es kommt bei Salbenauftragung auf der Heizplatte zur schlagartigen Temperatursenkung, die sich jedoch nach etwa

3 Minuten wieder voll ausgeglichen hat. Bei absolutem Wassergehalt von etwa 1,25 g geht bei 38° Heiztemperatur 0,45 g, bei 36° 0,35 g, bei 34° nur 0,14 g verloren. Im Gegensatz zu der mayonnaiseartig-schaumigen Emulsion, wo alles Wasser verloren geht, bleibt hier ein Teil innerhalb der Salbe.



Wir können also zusammenfassend behaupten: die sogenannten Kühlsalben kühlen so gut wie überhaupt nicht. Die „Kühlsalben" sind also keine kühlenden Salben. Was die reine Kühlwirkung anbelangt, so stehen sie weit hinter der Kühlwirkung der Trockenpinselungen zurück.

Wir wirken aber nun diese Salben? Denn daß sie in der Klinik therapeutisch oft gute Erfolge zeigen, steht ja außer Zweifel. Man könnte sich vielleicht vorstellen, daß die Kühlsalben, auf der Haut aufgestrichen, wie ein impermeabler feuchter Verband wirken, indem sie nur an der Oberfläche bzw. Unterfläche zerfallend dort Wasser abgeben. Dieses frei-

werdende Wasser kann durch langandauernden Kontakt auf der Hautoberfläche eine Quellung bewirken, in die die in wäßrigem Medium gelösten Medikamente besser eindringen und resorbiert werden können, doch bedarf diese Frage erst weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassung:

1. Es wird eine Methode angegeben, um schnell eine Emulsionssalbe in ihrem Emulsionstyp zu bestimmen.
2. Auf der Heizplatte (19—22°) ergeben die $Ö_d$-W Salben eine Temperatursenkung zwischen 0,5—1,2° in den ersten 5 Minuten bei Stickstoff-Durchleitung. Die W_d-Ö Salben und Klinik-Kühlsalben kühlen so gut wie nicht.
3. Auf der Bauchhaut tritt bei Stickstoffdurchleitung nach Abzug des Leerversuches eine Kühlwirkung zwischen ½—2° bei $Ö_d$-W Salben, bei W_d-Ö Salben eine solche von höchstens ½°, wobei die höher Vol. % Wasser enthaltenden Salben auch besser kühlen. Die Feuchtigkeitsabgabe der Kühlsalben steht ebenso wie ihre Kühlwirkung weit hinter den Ergebnissen der Trockenpinselungen zurück.
4. Kühlwirkung tritt nur ein beim Zerfall von Emulsionen; bei Temperaturen bis zu 41° tritt eine solche nicht ein. Nur ganz labile Emulsionen mit geringsten Spuren von Emulgator, die jedoch keine Salben von konstanten Zustandsformen darstellen, vermögen zu kühlen.
5. Fluoreszierende Stoffe können zur Emulsionsbestimmung nicht benützt werden, da die fluoreszierende Eigenschaft im Augenblick der Emulgierung verschwindet, sowohl bei W_d-Ö wie $Ö_d$-W Salben.

Herrn Professor Dr. C. Moncorps möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die bereitwillige Unterstützung und die liebenswürdige Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank aussprechen. Herrn Dr. Rudolf Schmid bin ich ebenfalls für die liebenswürdige Unterstützung und Anregungen, die er mir zuteil werden ließ, zu besonderem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

William Clayton: „Theorie der Emulsionen und der Emulgierung." Verlag Springer, Berlin 1924.

Moncorps: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, *Bd. 141*, 1—2: „Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten."

Johann Ipsen: „Hauttemperaturen. Verlag Thieme, Leipzig 1936.

Perutz: „Die Pharmakologie der Haut." Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, V., 1. Bd., 1933.

Moncorps und *Schmid:* „Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten", Bd. 185, 4—6, IX. Forts.

Otto Lange: „Technik der Emulsionen." Verlag Springer, Berlin 1929.

Lutz und *Hensch:* Dermatologische Zeitschrift, Band 74/1: „Untersuchungen zur Frage der Durchlässigkeit und der Kühlwirkung von Salben." (1936.)

Lebenslauf

Am 3. August 1912 wurde ich, Alfred Herfeld, als Sohn des Fabrikanten Friedrich Herfeld und seiner Ehefrau Ida, geb. Schmoll, in Neuenrade in Westfalen geboren. Ich besuchte das Realgymnasium in Menden und Remscheid und erhielt dort am 3. März 1931 das Reifezeugnis. Anschließend begann ich das Studium der Medizin; nach fünf vorklinischen Semestern in Marburg, München und Heidelberg legte ich im Juli 1933 die ärztliche Vorprüfung in Heidelberg ab. Zwei von meinen klinischen Semestern meines Studiums verbrachte ich in Berlin, die letzten vier an der Universität München, wo ich am 10. Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen bestand. Zur Zeit bin ich an der Medizinischen Poliklinik als Medizinalpraktikant tätig.